

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

0.9869309

PCT/EP 00/00390

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EPOD / 390



EPO - Munich
24

24. Feb. 2000

RECD 06 MAR 2000

PCT

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Bescheinigung

Die MEMOREC Medical Molecular Research Cologne Stoffel GmbH in Köln/Deutschland hat
eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Aspartatprotease"

am 22. Januar 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole
C 12 N, C 12 Q und C 07 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 8. Februar 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Hiebinger".

199 02 550.9

Hiebinger

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Hiebinger".

Aspartatprotease

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind eine Aspartatprotease, Nucleinsäuren kodierend für die Aspartatprotease sowie die damit in Verbindung stehenden Inhibitoren, Antikörper, Arznei- und Diagnostikmittel.

Die vorliegende Erfindung stellt eine Aspartatprotease mit zwei Asparatresten in einer katalytisch aktiven Struktur, wobei ein erster Asparatrest in einem Motiv X_1GX_2GD liegt und ein zweiter Asparatrest in einem Motiv $X_3X_4DX_5$ liegt, wobei X_1 , X_2 , X_3 und X_5 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus Ala, Val, Leu, Met und Ile und X_4 eine aromatische Aminosäure ist, und die Motive X_1GX_2GD und $X_3X_4DX_5$ in einer Transmembranregion liegen, zur Verfügung. Für die Motive wurde der Einbuchstabencode der Aminosäuren verwendet, d.h. D = Asp, G = Gly usw..

Solche Aspartatproteasen sind mit hoher Wahrscheinlichkeit an der Spaltung des Amyloid Precursor Proteins (APP) beteiligt. In einer Ausführungsform der Erfindung stellt die erfindungsgemäße Aspartatprotease die bisher nicht identifizierte γ -Secretase dar, die an der Prozessierung des APP zu den als $\text{A}\beta$ bezeichneten Amyloidpeptiden beteiligt ist.

Ein Überblick über die Rolle der γ -Secretasen bei der Entstehung der Alzheimerschen Erkrankung geben S.L. Ross et al. in J. of Biol. Chem. 273 (1998), 15309-15312.

Bevorzugte Aspartatproteasen der vorliegenden Erfindung weisen zusätzlich eine Sequenz PALX₆YX₇VP auf, wobei X₆ und X₇ die gleiche Bedeutung haben wie X₁. Es wird jedoch bevorzugt, daß X₆ und X₇ Leucin oder Isoleucin sind.

Insbesondere handelt es sich bei den Aspartatproteasen um Aspartatproteasen von Säugetieren, insbesondere von Menschen.

Die erfindungsgemäßen Aspartatproteasen weisen die katalytisch aktiven Aspartatreste in einer Region auf, die innerhalb eines Transmembranbereichs liegt. Transmembranbereiche lassen sich bei Kenntnis der Sequenz eines Proteins aufgrund verschiedener Modelle vorhersagen. Sie sind dadurch gekennzeichnet, daß in einem Bereich überwiegend hydrophobe Aminosäuren liegen, die von Bereichen flankiert werden, in denen eher hydrophile Aminosäuren liegen.

Besonders bevorzugte Aspartatproteasen der vorliegenden Erfindung werden als psnlike 1 bis 4 bezeichnet. Die humanen und murinen Aminosäuresequenzen sind in der Figur 1 gezeigt.

Weiterhin sind Varianten der erfindungsgemäßen Aspartatproteasen Gegenstand der Erfindung. Varianten sind Proteine, die durch einen oder mehrere Mutationen, Insertionen und Deletionen, insbesondere durch konservative Austausche, von den erfindungsgemäßen Aspartatproteasen abgeleitet sind. Auch Nucleinsäuren, die für die erfindungsgemäßen Aspartatproteasen kodieren, sind Gegenstand der Erfindung. Bevorzugte erfindungsgemäße Nucleinsäuren sind solche, die in der Figur 2 gezeigt sind. Auch komplementäre Nucleinsäuren sind Bestandteil der Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Aspartatproteasen sind an der Spaltung des APP zum A β beteiligt und sind damit indirekt an der Entstehung beispielsweise der Alzheimerschen

Erkrankung beteiligt. Daher sind auch Inhibitoren, die die Expression oder die Aktivität der Aspartatproteasen hemmen, Gegenstand der Erfindung. Solche Inhibitoren können in einfachen Verfahren identifiziert werden. Entsprechende Inhibitoren können beispielsweise durch Messung der Expression oder der Aktivität der Aspartatproteasen in Gegenwart von potentiellen Inhibitoren identifiziert werden. Insbesondere zur Messung der Expression eignen sich gegen die Aspartatproteasen gerichtete Antikörper, die somit ebenfalls Bestandteil der Erfindung sind.

Die erfindungsgemäßen Aspartatproteasen, Nucleinsäuren, Inhibitoren und Antikörper können in Arznei- und Diagnostikmitteln enthalten sein. Sie eignen sich insbesondere zur Behandlung oder Diagnose von Erkrankungen, die mit der Spaltung des Amyloid Precursor Proteins ursächlich verbunden sind, insbesondere der Alzheimerschen Erkrankung.

Patentansprüche

1. Aspartatprotease mit zwei Asparatresten in einer katalytisch aktiven Struktur, wobei ein erster Asparatrest in einem Motiv X_1GX_2GD liegt und ein zweiter Aspartatrest in einem Motiv $X_3X_4DX_5$ liegt, wobei X_1 , X_2 , X_3 und X_5 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus Ala, Val, Leu, Met und Ile und X_4 eine aromatische Aminosäure ist, und die Motive X_1GX_2GD und $X_3X_4DX_5$ in einer Transmembranregion liegen.
2. Aspartatprotease nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Aspartatprotease die Sequenz $PALX_6YX_7VP$ aufweist, wobei X_6 und X_7 die gleiche Bedeutung haben wie X_1 .
3. Aspartatprotease nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß X_6 und X_7 ausgewählt sind aus Leucin und Isoleucin.
4. Aspartatprotease nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Transmembranregion eine Region ist, bei der die Aminosäuren überwiegend hydrophob sind.
5. Aspartatprotease nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Aspartatprotease eine der Sequenzen psnlike 1, psnlike 2, psnlike 3 oder psnlike 4 aufweist.
6. Nucleinsäuren kodierend für eine Aspartatprotease nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5.

7. Nucleinsäuren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Sequenzen psnlike 1, psnlike 2, psnlike 3 oder psnlike 4 aufweisen.
8. Inhibitoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Expression der Aspartatprotease nach einem der Ansprüche 1 bis 5 hemmen.
9. Inhibitoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Aktivität der Aspartatprotease nach einem der Ansprüche 1 bis 5 hemmen.
10. Antikörper, gerichtet gegen Aspartatproteasen nach einem der Ansprüche 1 bis 5.
11. Verfahren zur Identifizierung von Inhibitoren, dadurch gekennzeichnet, daß die Aktivität der Aspartatproteasen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 in Gegenwart von potentiellen Inhibitoren gemessen wird.
12. Arzneimittel enthaltend eine Aspartatprotease nach einem der Ansprüche 1 bis 5, eine Nucleinsäure nach einem der Ansprüche 6 bis 7, einen Inhibitor nach Anspruch 8 oder 9 oder einen Antikörper gemäß Anspruch 10.
13. Verwendung eines Arzneimittels nach Anspruch 12 zur Behandlung von Erkrankungen, die mit der Spaltung des Amyloid Precursor Proteins ursächlich verbunden sind, insbesondere der Alzheimerschen Erkrankung.
14. Diagnostikmittel enthaltend eine Aspartatprotease nach einem der Ansprüche 1 bis 5, eine Nucleinsäure nach einem der Ansprüche 6 bis 7, einen Inhibitor nach Anspruch 8 oder 9 oder einen Antikörper gemäß Anspruch 10.

15. Verwendung des Diagnostikmittels nach Anspruch 14 zur Diagnose von Erkrankungen, die mit der Spaltung des Amyloid Precursor Proteins ursächlich verbunden sind, insbesondere der Alzheimerschen Erkrankung.

Zusammenfassung

Aspartatprotease mit zwei Asparatresten in einer katalytisch aktiven Struktur, wobei ein erster Asparatrest in einem Motiv X_1GX_2GD liegt und ein zweiter Aspartatrest in einem Motiv $X_3X_4DX_5$ liegt, wobei X_1 , X_2 , X_3 und X_5 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus Ala, Val, Leu, Met und Ile und X_4 eine aromatische Aminosäure ist, und die Motive X_1GX_2GD und $X_3X_4DX_5$ in einer Transmembranregion liegen.

>psnlike1_human
 GGSLHFSSPRVPSCSRVFCPVPPGGCGLPSPVSAASRPQGPTPWCLPRRYMKHKRDDGPE
 KQEDEAVDVTPVMTCVFMCCSMLVLLYYFYDLVYVVGIFCLASATGLYSCLAPCVR
 RLPSASAGESALLAPPTIPNNSLPYFHKRQARMLLLALFCVAVSVVGVFRNEDQWAWL
 QDALGIAFCLYMLKTIQLPTFKACTLLLVLFLYDIFVFITPFLTKSGSSIMVEVATGP
 SDSATREKLPMLKPVRLNSSLALCDRPFSSLGFGDILVPGLLVAYCHRFDIQVQSSRV
 YFVACTIAYGVGLLTFVALALMQRGQPALLYLVPCTLVTSCAVALWRELGVFWTGSGF
 AKVLPPSPWAPAPADGPQPPKDSATPLSPQPPSEEATSPWPWAEQSPKSRTSEEMGAGAP
 MREPGSPAEESEGRDQAQPSPVTOQPGASA

>psnlike2_human
 LIFLSGLCIAVAVVWAVFRNEDRWAWILQDILGIAFCLNLIKTLKLPNFKSCVILLGLLL
 LYDVFFVIFITPFITKNGESIMVELAAGPFGNNEKLPVVIRVPKLIYFSVMSVCLMPVSIL
 GFGDIIIVPGLLIAYCRRFDVQTGSSYIYVSVTAYAIGMILTFVVLVLMKKGQPALLYL
 VPCTLITASVVAWRRKEMKKFWKGSSYQMDHLDATNEENPVISGEQIVQQ

>psnlike2_mouse
 VLGFBDIIVPGLLIAYCRRFDVQTGSSIYYISSTIAYAVGMIITFVVLVLMVMTGQPALLY
 LVPCTLITVSVVAWSRKEMKKFWKGSSYQVMDHLDYSTNEENPVTDEQIVQQ

like3_human
 PASLLQQPELESDPERTSPWTRPSAIRITAVRGRPHQQHYAAAFHVRGHRAGLRQ
 GAAAHLPSPAPLLPVRCARGKNASDMPETITSRDAARFPIIASCTLLGLYLFKIFS
 QEIINLLSMYFFVILGILALSHTISP FMNKFFPASFPNRQYQOLLFTQGSGENKEEIINYE
 FDTKDLVCLGLSSIVGVWYLLRKHWIANNLFGLAFLSLNGVEILLHNNVSTGCILLGGFLI
 YDVFVWFGTNVMVTVAKSFEAPIKLVFPQDLLEKGLEANNFAMLGLGDVVIPGIFIALLL
 RFDISLKKNTHTYFYTSAAYIFGLGLTIFIMHIFKHAQPALYLVPACIGFPVLVALAK
 GEVTEMFSYEESNPKDPAAVTESKEGEASASKGLEKKEK

>psnlike3_mouse
 SVLCGGTSLPVLGERGFPRSASSPSTFVLRRPELESEPERSSPWIRLSAIRTTAARGWHP
 SQRHDAALHARGHRAGLWQPPAHGAAAHLPSPAPLRSVRARGKSSSDMPETITSRDAAR
 FPIIASCTLLGLYLFKIFSQEYINLLSMYFFVILGILALSHTISP FMNKFFPANFPNRQ
 YQOLLFTQGSGENKEEIINYEFDITKDLVCLGLSSIVGVWYLLRKHWIANNLFGLAFLSLNGV
 ELLHNNVSTGCILLGGFLIYDIFFWFGTNVMVTVAKSFEAPIKLVFPQDLLEKGLEADN
 FAMLGLGDIVIPGIFIALLLRFDISLKKNTHTYFYTSAAYIFGLGLTIFIMHIFKHAQ
 PALYLVPACIGFPVLVALAKGEVAEMFSYEESNPKDPAAVTESKEESTEASASKRLEKKE
 K

>psnlike4_human
 QVSTFLISILLIVYGSFRSLNMDFENQDKEKDSNSSSGFNGNSTNNSIOTIDSTOALFL
 VSLVLMFFFFDSVQVFFTCAVLATIAFAFLLLPMQYLTRPCSPQNKISFGCC
 AELLSFSLSVMLVLIWVLTHWLLMDALAMGLCVAMIAFVRLPSLKVSCLLGSGL
 FWVFFSAYIFNSNVMVKVATQPADNPLDVLVSRKLHLGPNVGRDVPRLSLPGKLF
 PSSTGSHFSMLGIGDIVMPGLLLCFVLRYDNYKKQASGDSCGAPGPANISGRMOKVSYFH
 CTLIGYFVGLLTATVASRIHRAAQPALYLVPFTLLPLLTMAYLKGDLRMWS
 SSSRFLEV

>psnlike4_mouse

QNKISFGCCGRFTAELLSSFYLSVMLVLIWVLTHWLLMDALAMGLCVAMIAFVRLPSLK
 VSCLLSSGLIYDVFVWFFSAYIFNSNVMVKVATQPADNPLDVLVSRKLHLGPNVGRDVP
 LSLPGKLVPSSTGSHFSMLGIGDIVMPGLLLCFVLRYDNYKKQASGDSCGAPGXANISG
 RMQKVSYFHCTLIGYFVGLLTATVASRVHRAAQPALYLVPFTLLPLLTMAYLKGDLRM
 WSEPFHSKSSSRFLEV

Fig. 2

>psnlike1_human

GGGGCGGTTCTTCaCTTCAGTCCCCCGGGTCCCCTCTGCTCCCGG
 GTTTCTgcCcCGTCCCCGGGTGGCTGGGCTCCGAGCCCCGTGTC
 GGCCAGCCGCCAGGGCCCACGACCCATGGTGCTCCAAAGAAGGT
 ACATGAAGCACAAGCGCAGATGGGCCAGAGAAGCAGGAGGAGGCC
 GTGGACGTGACGCCGTGATGACCTCGTGTGTTGGTGATGTGCTGCTC
 CATGCTGGTGTGCTACTATTTCTACGATCTCCCTCGTACGTGGTCA
 TCGGGATCTCTGCCTGGCCTCGGCCACCGGCCTACAGCTGCCTGGC
 CCCTGTGTGCGGCCGTGCCTCGGCAAGTGCAGGTGAGTCTGCCTGCT
 GGCCCCGACGATCCCAACAAACAGCCTGCCACTTCCAGAAGGCC
 AGGCCCCTATGCTGCTCTGGCGCTTCTGCCTGGCGCTCAGCGTGGT
 TGGGGCGCTTCCGCAACGAGGACCAGTGGGCTGGGTCTCAGGATGC
 CCTGGGCATGCCCTCTGCCTACATGCTGAAGACCATCCGTCTGCCA
 CCTTCAGGCCCTGCACGTGCTGCTGGTGCTGTTCTACGACATC
 TTCTCGTGTTCATACGCCCTCTGACCAAGAGTGGGAGCAGCATCAT
 GGTGGAGGTGGCCACTGGGCCCTCGGACTAGGCCACCCGTGAGAAGCTGC
 CCATGGTCTGAGGTGCCAGGCTGAACCTCCTCACCTCTGGCCCTGTG
 GACCGGCCCTCTCCCTGGGTTTGCAGACATCCAGGTACAGTCTCCAGGG
 GCTGGTGGCCTACTGCCACAGGTTTGACATCCAGGTACAGTCTCCAGGG
 TATACTTCGTGGCTTGACCATCGCCTATGGCTTGGCCTCTTGACA
 TTCTGGCACTGGCCCTGATGCGAGCTGGCAGCCGCTCTCACCT
 CCTCTGCACCGCTGGTGACGAGCTGCCGTGCGCTCTGGCGCTCTGGCG
 GGGCGTGTCTGGACGGGAGCGGGCTTGCAGAAAGTCTACCTCCA
 CGTGGGCCAGCACCAGCCAGGCCAGGCCAGCCTCCAAAGACTC
 TCCACGCCACTCTCCCGCAGCCGCCAGCGAAGAACCAAGGCCACATCCC
 CCTGGCCCTGCTGAGCAGTCCCCAAATACGCACGTCCGAGGAGATGGG
 GCTGGAGCCcctATGCGGGAGCCTGGAGGCCAGCTGAATCGAGGGCG
 GGACCAAGGCCAGCCCTGGTAACCCAGCCTGGCGCTGGGCTAGG
 GGAGGGGTGAGACGCTCGCTGCCGTGCCACACCAAGATGTTGGGC
 TGCCTGGCGCCACTGGAGACAGACAGACAGCAGCCTGCCCCGGGACC
 GAGGCCTGTGCCGTCCCACCCAGCCAGCTGAATGGCTCATCCTGCCGA
 GACCCCTGCGGTCTGTGCCCGGCCAGCCAGCTGCCCTGGCTGCACGC
 CTGCTGCTCCAGCTGCCCGCTGCCACAAGCTCTGCCGGTACATCC
 TCCCCACGGGGTCCGTCTCGCAGGCCCTGCCGGCCTCTGAGACC
 CTCAAGCGCTGCTGCATGAGTGGCAGGGCTGGGTGGACTCTGGCGCG
 GCCACACTGGTGTCAACAGCTGCTTGGCCTTCAGGTGACCTCCCTCC
 CCACGGCATCCCTGCTCTCCGGTGGAAAGAGCAGCTTCTGTCTCCAGAA
 GGCATGGCTTTCCCTCTTGAGGACATCGGAGCCCTGGAGGTTGGAA
 GCTGCCCTCAAGCTAGGACACGGACCAGTGGCCGGGGCTCTGCC
 CCTGACGCTGGCTGAGACAGGCCGTGGCGGGCTTTGGGGCTGAAAC
 AAGGCTGGCAGTAAGTGGACAAGCTGCTCCCTGCCATAAGGCCCTGCC
 CCTCAGCCAGAGGTGCCATGCCCTGCACACTCCCTCCATTAA
 TGGTCGCAACTTCAaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa

>psnlike2_human

CTTATTTCTCTGGACTGTGCATAGCAGTAGCTGTTGGCTGT
 GTTTCGAAATGAAGACAGGTGGCTTGGATTTCAGGATATCTGGGA
 TTGCTTCTGTCTGAATTAAATTAAACACTGAAGTTGCCAACCTCAAG
 TCATGTTGATACTCTAGGCCCTCTCCCTCTATGATGTATTGTTGT
 TTTCATAACACCATCATCACAAAGAAATGGTGAGAGTATCATGGTTGAAC
 TCGCAGCTGGACCTTTGGAAATAATGAAAAGTGCCTAGTCAGCA
 GTACCAAAACTGATCTATTCTCAGTAATGAGTGTCTGCCATGCC
 TTCAATATTGGTTTGAGACATTATTGTAACAGGCCCTGTGATTGCA
 ACTGTAGAAGATTGATGTTGAGACTGTTCTTCTACATATACTATGTT
 TCGTCTACAGTTGCCATGCTATTGGCATGATACTACATTGTTGTT
 GGTGCTGATGAAAAGGGCAACCTGCTCTCCCTATTAGTACCTTGC
 CACTTATTACTGCCCTCAGTTGCTGGAGACGTAAGGAATGAAAAG
 TTCTGGAAAGGTAACAGCTACAGATGATGGACCATTTGGATTGTGCAAC
 AAATGAAGAAAACCTGTGATATCTGGTAACAGATTGTCAGCAATAAT
 ATTATGTTGAAACTGCTATAATTGTCATTGATTTCTACAAATAGACTTC
 GACTTTTAAATTGACTTTGAATTGACAATCTGAAAGAGTCTCAATGA
 TATGCTGCAAAATATATTGAGCTGGTACTGACAGTTACATCAT
 AAATAACTAAAACGCTTGTCTTAAATGTTAAAGTTGTCAGCTTCA
 AATAAAACATATGGTCTGTGAGTTCCGAGATGTTACTATAA

>psnlike2_mouse

CACTATTGGGTTCCGAGATATCATTGTACCAGGCTGTTGATTGCATAT
 TGTAGAAGATTGCGTACAGACTGGGCTCTTCTATATACTATATTCATC
 CACAATTGCCATGCTGTTGGCATGATCATTACCTTGTGCTGATGG
 TGATGAAAACAGGGCAGCCTGCTCTACTTGGTACCTTGTACACTT
 ATTACTGTCAGTCGTTGCTGGAGTCGAAGGAAATGAAAAAGTTCTG
 GAAAGGCAGCAGCTACAGGTGATGGACCACTGGACTATTCAACAAATG
 AAGAAAATCCAGTGACGACTGATGAGCAGATTGTACAACAGTAATTACGT
 GGACTTACAATGATGTCGTTATGATTTCTACAAATACATTGGCCTTT
 TTTCTTTTGCCTCTGCTCCAAAGGTTAGTTAGGACTATAGCTGG
 ACAACACTATGCCAGCAAGTTAAATCAAAGTTGAGTTGAAAATTGG
 GAACATTACAGCGATGTTGCAAATCTGTATATTTTATGAGTTGGTAA
 AAATCCCATACATAGTAAAATGCATTTCTTTAATTATGTTAAAA
 TTGTGCCTCACAGTCAGCTTAAACATAGCGTTGTTGAGTTCCAAA
 CGAATTATACATTATTTCTAAAAAAGAAAAAAAGCTACCC
 GACCTTCCTTGTACTTTCTTAATGAAATATTCTCCAAATGCTAAGGT
 TAGATCATGTGTAAGTGTAAAGCAAGTTCTGAGTATATTAAAGATTAA
 TGTAACTTAACCCCTACAGAAATAACTTAAGACTGCAAGAAGA
 CAGTTCATGTAaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa

>psnlike3_human

TGTCTCCGCCTGCGTCCCTNCTGCAGCAACGGAGCTGGAGTCGGA
 TCCCGAACGCACCTGCCATGGACTCGGCCCTCAGCGATCCGCATAACGG
 CAGTCGAGGCAGGGCCCCACCAACAGCACTACGGGGCCCTTCAC
 GTCCGAGGCATCGCGCTGGCCTACGGCAGCCTCTGCTCATGGCGCTGC
 TGCCCCTTCCTTCGCGCCgCTGCTGCCgTACGCTGCGCCGCGGnA
 AGAATGCTCAGACATGCCCTGAAACAATACCAGCGGGATGCCGCCGC
 TTCCCCATCATGCCAGCTGCACACTCTGGGCTTACCTCTTTCAA
 AATATTCTCCAGGAGTACATCAACCTCTGCTGTCATGTTTCTCG
 TGCTGGGAATCTGGGCTGTCCCACACCATCAGCCCCTCATGAAATAAG
 TTTTTCCAGCCAGCTTCAAATGACAGTACCAAGCTGCTCTTCACACA
 GGGTCTGGGAAAACAAGGAAGAGATCATCAATTATGAAATTGACACCA
 AGGACCTGGTGTGCTGGGCTGAGCAGCATCGTTGGGTCTGGTACCTG
 CTGAGGAAGCACTGGATTGCCAACACCTTTGGGCTGGCTTCTCCCT
 TAATGGAGTAGAGCTCTGCACCTCAACAATGTCAGCACTGGCTGCATCC
 TGCTGGGGACTCTTCATCTACGATGTTCTGGTATTGGCACCAAT
 GTGATGGTACAGTGCCAAGTCTTCGAGGGACCAATAAAATTGGTGT
 TCCCAGGATCTGCTGGAGAAAGGCCTGAAAGCAACAAACTTGCCATGC
 TGGGACTGGAGATGCGTCACTCCAGGGATCTCATGCCCTGCTGCTG
 CCGGTTTGACATCAGCTGAAGAAGAATACCCACACCTACTTCTACACCAG
 CAGCCTACATCTGCCCTGGGCTTACCATCTTCATCATGCACA
 AAGCATGCTCAGCCTGCCCTCCTATACCTGGCCCCGCGCTGCATC
 TTCCCTGCTGGTGGCGCTGGCAAGGGAGAAGTGACAGAGATGTT
 CAGTTATGAGGAGTCAAATCTAAGGATCCAGCGGAGTGCAGAGAA
 AAGAGGGACAGAGGCATCAGCATCGAAGGGCTGGAGAAGAAAGAGAAA
 TGATGCAGCTGGTGGCCGAGCCTCTCAGGGCAGACAGACAGATGGGG
 CTGGGCCACACAGGCGTGCACCCGTAGAGGGCACAGGAGGCCAGGGCA
 GCTCCCAGGACAGGGCAGGGCAGCAGGATACTCCAGCCAGGCCTCTG
 TGGCCTCTGTTCCCTCCCTTCTGGGCTCTGCTCCTCCCCAC
 ACCCTGCAGGCAAAAGAAACCCAGCTCCCCCTCCCCGGGAGGCCAGG
 TGGGAAAAGGGGTGTGATTAGTTGTTGACTGATTTG
 CTCACATAAAATCTACGCCAGGGGGCACTGTGCTCTGG
 AAAAAAAA

>psnlike3_mouse

ATTCGGTCCTGGAGGCACGTCACTCCCTGTTCTTAGGGAACGTGGC
 TTTCCCCGCAGTGCCTTCTCCGTCTACGTTGCGTGCAGGGGGGG
 GCTGGAGTCGGAGCCGAGCGCAG CTCGCCATGGATTGGCTGTCAGCG
 ATCCGCACAACGGCAGCGAGGCTGGCACCCAGCCAACGGCACGACGC
 GGGCGCCCTCCAGGCCAGGGCATCGCGCTGGCCTATGGCAGCCTCTG
 CTCATGGCGCTGCCCCTTCGGCGCTGCGCTGGTGC
 TGGGCCCGGGCAAGAGCTTCCGACATGCCAGAAACCATCACCAGTCG
 AGATGCCGCCGCTTCCCATCATGCCAGCTGCACACTCCTGGGCTCT
 ACCTCTTTCAAAATATTCTCCAGGAGTACATCAACCTCTGCTGTC

ATGTATTCCTCGTGTGGGATCCTGGCCCTGTACACACACCACAGCCC
 CTTCATGAATAAGTTTCCAGCCAACCTCCAAACCGCCAGTATCAGC
 TGCTCTCACACAGGGCTCTGGGAAAACAAAGAAGAGATCATCAACTAT
 GAGTTTGACACTAAGGACCTGGTGTGCTGGGCTAAGCAGCGTCGTTGG
 TGTCTGGTACCTCTGAGGAAGACACTGGATTGCCAACAACCTGTTGGCC
 TGGCCTTCCTTAATGGGTAGAGCTCTGCACCTGAACAAACGTGAGC
 ACTGGCTGTATCCTGCTGGAGACTCTTCATCTATGACATCTCTGGGT
 ATTCGGCACCAACGTGATGGTACAGTGGCAAGTCCTTGAGGCACCAA
 TAAAATTGGTGTCCCCCAGGATCTGCTGGAGAAGGGCCTGAGCAGAC
 AACTTIGCCATGCTGGGACTTGGAGACATTGTCATTCAGGGATCTTCAT
 TGCCTTACTGCTTCGTTTGACATCAGCTGAGAAGAACACGCCACACCT
 ACTTCTACACCAGCTCGCCGCTACATCTCGGCTGGGTCTCACCATC
 TTCATCATGCACATCTCAAGCACGCCAGCCGCTCTGTACCTGGT
 CCCTGCCATCGGCTTCCTGCTGGCACTAGCCAAGGGAGAAG
 TGGCCGAGATGTTAGTTATGGAGGTCAACAGGAGCTCAACAGAGGCGTCGGCATCGAAGAGGCT
 GTGACTGAATCCAAGAGGAGTCAACAGAGGAGCTGGCTGACCTTGAGGGCAGAT
 AGAGAAGAAGGAGAAATGAGGCAAGCAGGGCTGGCTGACCTGAGGCAA
 CGGACAGGCAGGGATGACCTGAGGCAACAGAGAAGAACACCTGC
 AGGAGGCAGGGTGGCCCAAGGATGGGAGCAGGCCCTGCTGCTGCTGTC
 CCTCTGCCCTTCTGCTGGCTCTCTGCTCCATCCCTGCAGGCAA
 AGGAAACCCCTGCTGCTTCCCTCCCCAGGAGCCAGGTGGGACTGAATG
 TTTTATGATTTTGATTTGGAATGCTGCTTGCCTCATATTTAAAAC
 CCCATGGCCGCTacagcCGTGCTCCAAGGGAGCTCTCAGCaaaaa
 a

>psnlike4_human
 GTCAAGTGTCTACATTCTGATTTCCATTCTTATAGTCTATGGTAGT
 TTCAG/GTCCCTTAATATGGACTTGAAGAAATCAAGATAAGGAGAAAGACA
 GTAATAGTTCTCTGGTCTTCAATGCCAACAGCACCAATAATAGCATC
 CAAACAAATTGACTCACCCAGGCTCTGTCCTCCAATTGGAGCATCTGT
 CTCTCTTTAGTAATGTTCTCTTGAUTCAAGTCAAGTAGTTTTA
 CAATATGTACAGCAGTTCTGCAACGATAGCTTTGCTTTCTCCTC
 CCGATGTGCCAGTATTTAACAGACCTGCTCACCTCAGAACAGATTT
 CTTTGGTGCTGTGACGTTCACTGCTGCTGAGTGCTGCTCATCTC
 TGTCTGTCATGCTCGTCCTCATCTGGGTTCTCACTGGCAATTGGCTTC
 ATGGATGCACTGGcatGGCtcTGTGTCGCCATGATGCCCTTGTCCG
 CCTGCCGAGCCTCAAGGTCTCTGCCCTGCTCTCAGGCCCTCTCATCT
 ATGATGTTGGGATTTGGTATTTCTCAGCCTACATCTCAATAGAACGTC
 ATGGTGAAGGTGGCCACTCAGCCGGCTGACAATCCCTTGACGTTCTATC
 CCGGAAGCTCCACCTGGGCCAATGTTGGGCGTGTGATGTTCTCGCTGT
 CTCTGCCCTGGAAAATGGTCTCCCAAGCTCCACTGGCAGCCACTCTC
 TGGGATGGCATGGAGACATGTTATGCTGCTGGTCTCTACTATGTTGT
 GCTATGACAACACAAAAAGCAAGCCAGTGGGACTCTGTGGGG
 GGACCTGCCAACATCTCCGGCCATGCAAGAACGGTCTCTACTTT
 TGCAACCTCATCGATACTTTGTTAGGCTGCTCACTGCTACTGTGGC
 GTCTCGCATTCAACCGGGGCCAGCCCTCTCTATTTAAAGGGCAGCTCCGG
 TTACTTATTGCCACTCCACGATGGCTTCTCTCTATTTAAAGGGCAGCTCC
 CGGATGTGGTCTGAGCCTTCCACTCCAAGTCCAGCAGCTCCGATTCC
 GGAAGTATGGATCACGTGGAAAGTGACCGAGATGGCGTCAAGTCCT
 TTTCTCAACTCATGGTTGTTCTCTTAGAGCTGGCTGGTACTCAG
 AAATGTAACCTGTTAAGGAACATGCCGTGACTGGATTGGCATTAA
 AGGGAGCTGGTTGCAAGGAGAGAGGTGCTGGAGCCCTGTTGGGCTCTC
 TCTCCCTGCCGATGAGAGCTGGGGCCCTGCAAGAGGGACAGGCCCTCT
 CCCAGCCGCTTCTCCACGTTTATGGATCTGCACCAAGACTGTTA
 CCTCTGGGGAGATGGAGATTGACTGTTAAAAACTGAAAACAGCGAG
 GAGTCTTCTAGAACACTAAAGATAAAAAAATTAGCAA
 CCGAAGTTCTCAATGACCCCTCGAGAACATTGGGACCAGTTCTATa
 GGGGACTCAGTTCAAGAGAACGAGACAGAACGCTCTCTGTCGTTATATT
 CTTCTTCTTTGGATTATTAATATTTCTGTTGCTGAGTGA
 CTTATTAATCCACAGACATTGAGTGAATCTTACAACATCCACATAAGA
 ATTTGTGTAATGAGTCACTGTCACCCAGATGTTGTTGGCAGTGAAC
 AAGGGCAGGGTTTATACATACGTACATATATATATAACACACACA
 TAGATATATATGAATAACAAAAATGAAATCCTGCTAAGATCACGCTGT
 TAGCTGACAGGGGCTGCTGCTGGTTGAGCATGTCGAGCAGTTACTGT
 GGCTCCTGTATATGGATAAGCTGCTGCTCCCTTCACAACTGACC
 CGCAGTTACAAACTAGTATGCAATTGCTGATTGATGATGACTCAT

GGACTTCAGGAGCCCTTACTTGGTTTGATCAGTGTAGCAAATTAGGGAT
 GAAGAGTCAAAACCTTTGGCCCTTTCTTCTTTCTAGGCTTCTCCCTC
 GCAGGGTGTCCCGTAGTTCTCTCGAGCCAATGCATGTATTAGCAGC
 AGGTGTCTTGTGCTTCTCATAGTAACGTACTACTTGTAAATACAT
 TTTTCTATTTCTATTTTTGTATTTTTTGACATTTGTTCAT
 TGGTGTGCTGTATATTTCATGGCCCTCACTCCTTAAAGAAAAAA
 GGAAAAAAAGCAACACAATCTGCTTGTGCTGTGATTATAGTCTTGGT
 TTACCTGTGGTGACAACCGGGTGTGGGACACATGTCAAATGCCCTCT
 GAGATGGGCCCTAAATTCCAGTAACTGGGGAAAGAACAGCTGCTGTGTC
 CTGAGAGCCCTGGCCCTGTGCTGTGCTCTGCTGCAAGCCCAGATTCTG
 GGAGTAACTAGTGTAGGTCTGCTGACCTTACCTAAGCAGCCCCCTGCCCT
 GGTAAAGAAGGTGCCCATGTTCAAGAGGAAAGAACAGCTGCGGTTGGCA
 TGAGGATGCCGTGACAACAAAGGCTGGAGAAGGGCCCTGAGTTCCAGCCTC
 TCCCCAAGGGTCCCCGCCCACTGGCTGCCCTGTCTTGACCTGTGTAAT
 GAATTAGTGTGCTGTCACTGTGGCTTGAAGTCAGTGGATCGAGCTC
 ACAGGGGGCACCCATCCTGTTGTCATCAACAGAGTCTGAAAGCAGTCAGGGTGT
 TGGATTCTCTGTTGTCATCAATTCTGCTGAGGGTTCTGGGTTT
 TGTAAAAATAAATGACTCCTTGTaaaaaaa
 aaaa

>psnlike4_mouse

CAGAACAAAGATTTCTTCGgTTGCTGTGGCGTTTCACTGCTGCCGAGCT
 CTCGTCTCACCTGTCTGTCATGCTCGTCTCATCTGGTTCTCACTG
 CTGGCTCTCATGGATGCTCTGGCCATGGGCTCTGTGTTGCCATG
 CCTTCGTCCGCTGCCAAGCCTCAAGGTTCTGCTGCTGCTTCTCTC
 AGGGCTTCATCTACGATGTCCTCTGGGTGTTCTCAGCCTACATCT
 TCAACAGTAATGTCATGGTAAAGTGGCCACACAGCCAGCTGACAATCCC
 CTCGACGTTCTGTCCAGGAAGCTCCACCTGGGACCCAATGTGGGCGTGA
 TGTTCCCTGCCCTGTCTTGCTGGAAAATTGGCTTCCCAAGCTCCACTG
 GCAGTCACTTCTCATGCTGGGATCGGGACATTGTGATGCCCGGCCTC
 CTGTTATGCTTGTCTCGTATGACAACATACAAGAAACAAGCCAGTGG
 TGACTCGTGTGGGCCCCCTGGCAAGGCAATATCTCTGGCGCATGCAGA
 AGGTCTCTACTTCACTGCACCCCATCGGGTACTTGTAGGTCTGCTC
 ACTGCGACTGTGGCGTCGCGTCCACCGAGCTGCCAGCCAGCTCTCCT
 CTACTGGTGCCATTACCTATTGCCACTCCTCACCATGGCCTACCTAA
 AGGGTGACTTACGGAGGATGTGGTCTGAGCCCTTCACTCCAAGTCCAGC
 AGCTCCCGGTTCTGGAAGTATGATGACGCCGGAGAGGTGACCAGAGCGC
 TGTCCTCACCTCCTCTCACCAGCGGGTTTGTCCCTCTACAAGCTG
 GCCTGACTCAGGCATGCCGTGTCACGGAACACTGCACTGTGACTGGAGTGT
 TGTCTGAGGGAGCGTTGCAAGAGGCACTGGAGCCCTGCACAGCCCTTC
 TCTTCTCCGCTCTGGAGAGTGGACCCCTCAGAAGGGGAGGCCGGCCC
 TTCGCCCGGTGCTCTCTCGTGTGTTTATGGATCTGCAACCAGACT
 CTAACTGTGGGAGATGGGAAGTTGACTTATTTAAAAACTACAAACA
 GTTGTTGTTCTAGAACACTAAATGGAAGAAAATCCATTA
 CCGAAGTCTTCACTGAAACCCCTCCGAAACTCTGGGACCAGTTTC
 GGGGCTCCATACAGAGACCCAGGGCAGAACTCTGCCCCATTTTT
 TTCTTTTTCTTGGATTTATTAATATTCTGTGGTGTGAAGTGAC
 TTATTACATCCACAGACATTGAATGACTCTTACAACATACACATAAGAA
 TTGTTGTAATGACTGTGTCCAGCCGTGTTGGCAGTGGACAGGACGCCGT
 TGTTTATACATACGTACATATATATATACACACACAGTCACAT
 AGATATCTGTGAGTAACAGCGACTAACGCTGCTAAGGTACGCCATGCA
 GCTGCCGGGGCTTGTGATGGGAGCATGTAGAACAGTTACCTGGCT
 TCCTCGCACACGCTGCTCTCCCTTGAGAGTCGCGTGCAGGTGTAAGCT
 GTGGATGCCGTGAACTGATAGACTTGTGGCTGTGGGACTCCCTCTT
 GATCAGTGTAGCAAATTAGGGATGAAAAGTTGAACCTTTGACCCCTT
 CTTTTACAGGCTTTCCCTCGCAGTTTAGTAACCGCCTTGAACCA
 GTGCATGTATTATAGCAGCCGGTGTCTTGTGCTTCTGATCATAGTTAT
 GTACTACCTGTAAATACATTTCTATTTAaaaaaaa
 aaa

THIS PAGE BLANK (USPTO)